

課題番号 : 29指1032

研究課題名 : モデルマウスを用いた、ゲノム網羅的解析による2型糖尿病および随伴疾患成因の解明

主任研究者名 : 南茂 隆生、安田 和基

分担研究者名 : 南茂 隆生

キーワード : 2型糖尿病、環境因子、エピゲノム、全身性疾患、モデル動物

研究成果 :

2型糖尿病患者数の増加は世界的な社会問題である。その発症には、食の欧米化など環境要因の関与が明らかであるが、遺伝的要因の寄与もあり、病態の分子メカニズムは依然として明らかにされていない。このように、多因子疾患の一つとされる2型糖尿病であるが、肥満を伴うタイプとやせ型タイプが混在するなど臨床像も複雑である。加えて、細小血管障害あるいは大血管障害といった慢性合併症のほか、2型糖尿病患者における全がん罹患リスクが高いことも知られている (Endocr Relat Cancer. 16:1103, 2009)。しかしながら、もし多彩な病態を統一的に理解することが可能となれば、新しい治療法を開発するための手がかりを得ることができるかもしれない。

研究の最終目標は、患者さんの quality of life と予後改善の達成であると考えられるが、この目的のためにモデル動物を用いて検討を行うことには議論もある (Cell. 159:709-713, 2014)。私たちは、近交系の自然発症2型糖尿病モデルとして知られる KK マウスを用いた検討を行っているが、本モデルでは、血糖上昇所見の出現時期が飼育環境によって著しく前後することが知られている (Diabetes Res Clin Pract. 24:S313-S316, 1994)。実際に、KK マウスをケージ内にて単独飼育をすると、群飼育と比較して体重の増加速度が大きく、11 週齢ころから随時血糖の上昇が認められ、16 週齢ころには 270 mg/dl 程度となる。これに対し、群飼育を行うと随時血糖の上昇は 16 週齢ころに始まり、20 週齢ころには 350 mg/dl 前後となることを見出した (図 1)。

これに先立ち、私たちは近交系である C57BL/6J マウスに 60%高脂肪食を摂取させた、食餌誘導性肥満モデルを作成し、膝島のエピゲノム状態 (ヒストン H3K27 のアセチル化) を通常食摂取の対照サンプルとゲノム網羅的な比較を行った (Manuscript in revision)。この解析により、環境因子の負荷によるエピゲノム状態の変化と遺伝子発現変動が、細胞の環境変化に対する機能的適応に重要であることを見出し、網羅的な高脂肪食感受性 *cis* 調節領域の同定とその *de novo* 配列モチーフ解析から、重要な転写因子の結合モチーフと結合因子を同定した。さらに、膝β細胞株を用いた機能喪失実験/パルミチン酸添加実験により、同定されたモチーフ/転写因子の脂質代謝における意義も見出しつつある。既報によれば、この転写因子の遺伝子多型は小児肥満関連形質と関連することも知られている (PLoS One 7:e51954, 2012)。すなわち、近交系マウスに対して環境因子負荷を施し、ゲノムワイドな *cis* 調節能の変化を調べることにより、マウスのみならずヒトの common disease 病態に対する知見を得られる可能性を示す成果であると考えられた。

図 2 に示すように、近交系のマウス (KK/Ta, FVB/N, C57BL/6J) であっても、平均寿命および個体間の寿命のばらつきは系統による違いが大きい。KK マウスの場合、糖尿病の発症が背景に存在することが一因と考えられるが、同時に、その他の慢性疾患リスクが集積していることによる影響の可能性もある。近交系モデル動物のエピゲノム解析には、遺伝素因と環境因子の相互作用に基づいた生理的あるいは病的な加齢性変化の観察に有用性が期待され、これらを統一的に説明できる分子パスウェイを同定できる可能性もある。ヒトおよびマウスの間でゲノムとエピゲノムの比較検討が進めば、特に進化的に保存された重要な病的変化に対するインターベンションの開発をはじめとして、様々な疾患研究の加速につながることを期待される。

Subject No. : 29 指 1032

Title : Investigations into the etiology of type 2 diabetes and its comorbidities:
genome-wide analyses using mouse models

Researchers : Takao Nanno, Kazuki Yasuda

Key word : Type 2 diabetes, Environmental factors, Epigenome, Systemic disease, Model organisms

Abstract : The global increase in the prevalence of type 2 diabetes has been one of the major health problems around the world. Although environmental factors, such as a Western style diet, can trigger the onset of the disease, it has been known that genetic factors also influence the risk. Currently, the exact molecular mechanism underlying type 2 diabetes still remains to be determined. Another aspect of complexity in diabetes would be its related complications and comorbidities, including micro-and macro-angiopathies, hypertension, dyslipidemia, and various cancers. If we could obtain an integrated understanding of the pathogenesis, it might be possible to develop a more general idea for treating this complex disease.

The ultimate goal of this research is to achieve a better quality of life and prognosis for patients. It is reasonable that there has been a controversy over the use of model organisms for studying a subject like this (Cell. 159:709-713, 2014). We have studied on KK mice, a spontaneous mouse model of type 2 diabetes, the effects of environmental factors on the onset and progression of diabetes. We found that single housing resulted in an earlier deterioration of the diabetic phenotype in these mice (Figure 1).

In advance of this observation, we had also tested genome-wide changes in cis-regulatory activity by ChIP-Seq of H3K27ac in pancreatic islets derived from C57BL/6J mice fed a high-fat diet, a known model of diet-induced obesity (DIO) with mild glucose intolerance (Manuscript in revision). This DIO model provided evidence that differential gene expression via epigenetic changes played a role in cellular response to environment, and we also found enrichment of some sequence motifs for DNA-binding factors mediating this effect. One of the identified motifs was for a transcription factor, whose association with a childhood obesity-related phenotype had been reported (PLoS One 7:e51954, 2012), suggesting the potential of adopting inbred mice with environmental intervention for inferring the pathophysiology of the corresponding human disease.

As indicated in Figure 2, strain-specific differences in the duration and variation of life span could be clearly observed in mice. We speculate that accumulated risks of chronic diseases including diabetes could contribute this phenotype in the case of KK mice and that epigenetic profiling of inbred mice under specific environment generally could be useful in identification of pathological cis-regulatory changes, which could be integrated in the effect of specific intracellular pathways. Together, our strategies using inbred mouse strains could lead to the development of novel therapies for various human chronic diseases.

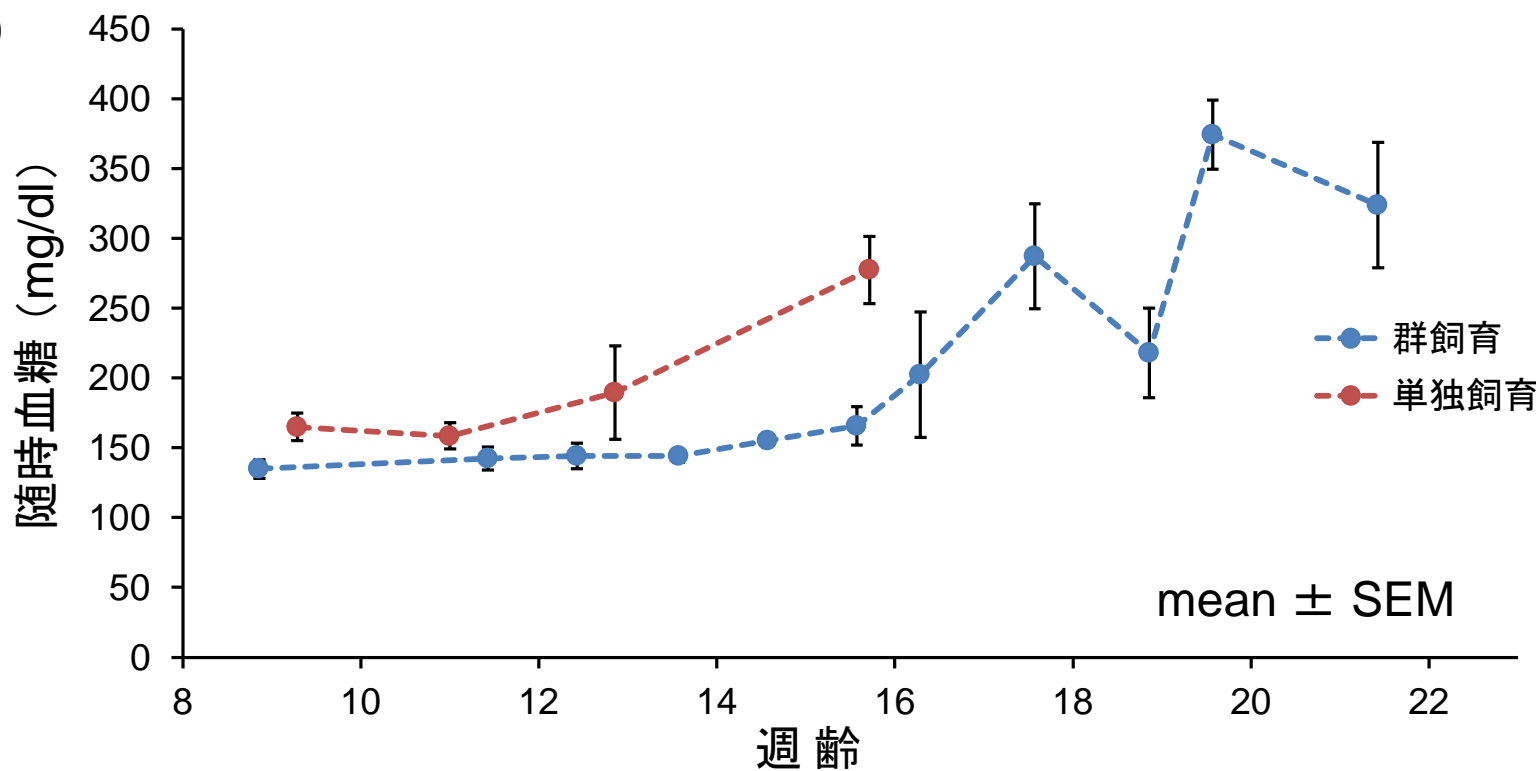
KK/Ta(自然発症2型糖尿病モデルマウス)

モデル動物を使った、成因・病態の解明



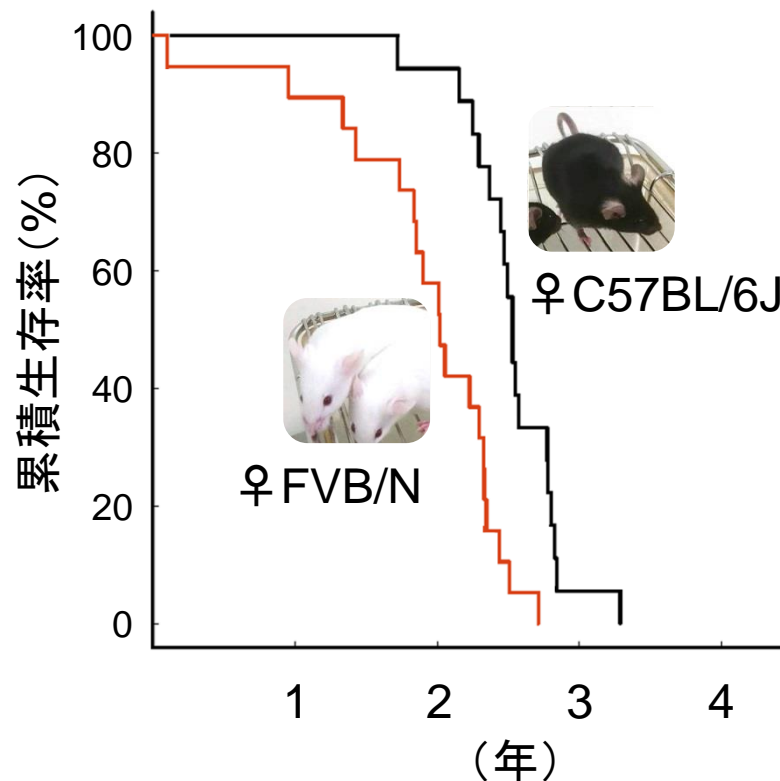
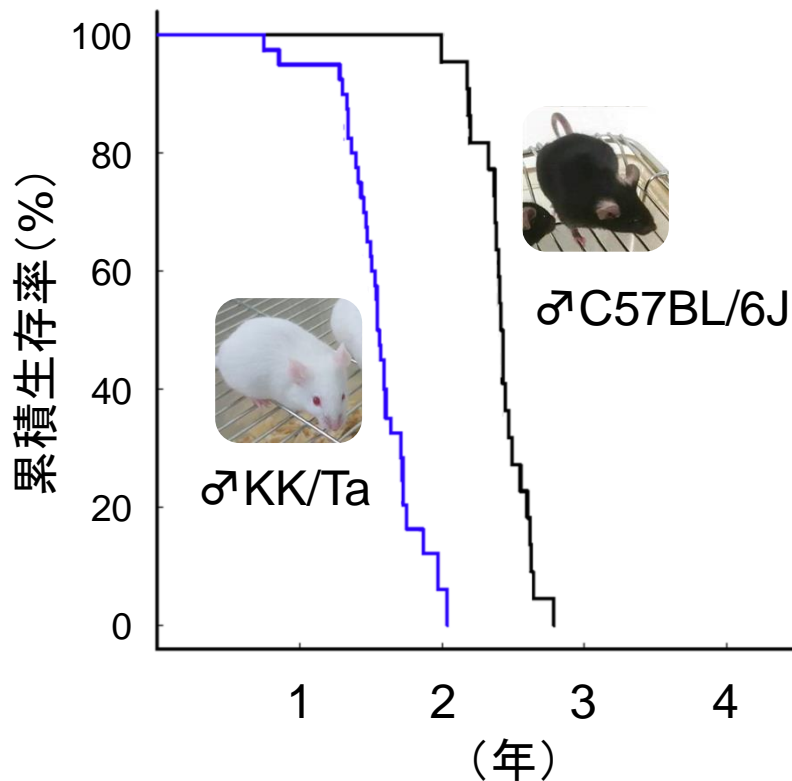
- 春日部市で採取・飼育されていたハツカネズミに由来 (実験動物 6:107-112,1957)。
- 環境因子負荷により、糖尿病の発症が早まる。

(図1)



マウス系統に固有な寿命と個体間の多様性

(図2)



環境因子負荷による影響。
エピゲノム変化・遺伝子発現変動
の網羅的解析。
系統特異的所見の抽出。



疾患の分子パスウェイの同定
全身性疾患としての
新規治療法の探索

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 29指1032

研究課題名： モデルマウスを用いた、ゲノム網羅的解析による2型糖尿病および随伴疾患成因の解明

主任研究者名： 南茂 隆生

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
A type 2 diabetes-associated SNP in KCNQ1 (rs163184) modulates the binding activity of the locus for Sp3 and Lsd1/Kdmla, potentially affecting CDKN1C expression.	Hiramoto M, Udagawa H, Ishibashi N, Takahashi E, Kaburagi Y, Miyazawa K, Funahashi N, Nammo T, Yasuda K	Int J Mol Med.	Vol. 41 No. 71	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
高脂肪食にて活性増加する膵島cis調節領域の網羅的検討から見出された結合因子 Nuclear respiratory factor 1 (Nrf1)の機能的検討	南茂隆生 宇田川陽秀 川口美穂 舟橋伸昭 上番増喬 平本正樹 西村渉 安田和基	第61回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	2018年5月
インスリン分泌抑制因子Necab1 のGRを介した発現調節機構	宇田川陽秀 舟橋伸昭 西村渉 平本正樹 南茂隆生 安田和基	第61回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	2018年5月
肝細胞におけるAKR1B10の発現制御メカニズムの解析	舟橋伸昭 宇田川陽秀 南茂隆生 安田和基	第61回日本糖尿病学会年次学術集会	東京	2018年5月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。